

## 小児薬物療法検討会議 報告書：フレカイニド酢酸塩

## 1. 当該薬物療法の小児科領域における医療上の必要性

小児の不整脈は小児期の突然死の主たる原因の一つである。しかし、現在、小児の不整脈の治療薬として承認されているものはジギタリス製剤のみであり、その効能・効果も心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍に限られている。小児においても、臨床的に致命的となりうる心室頻拍や生活に支障をきたしうる上室性頻拍は薬物治療やカテーテルアブレーションの適応となるが、年齢や体格によりカテーテルアブレーションが困難な症例では薬物治療に頼らざるを得ない。しかるに、乳幼児期の心室頻拍やジギタリス抵抗性の上室性頻拍に対し使用できる薬剤は無く、これら不整脈の治療にあたり適応外使用を余儀なくされている。このような背景をもとに、国内外で小児での使用経験が多く、特に米国では小児の上室性不整脈や心室性不整脈に対し効能・効果を有する経口フレカイニド酢酸塩製剤は本邦の小児不整脈治療において不可欠な薬剤と考える。

## 2. 我が国で必要と考えられる具体的処方等に関する概要

|         |   |
|---------|---|
| 有効成分名   | フレカイニド酢酸塩   |
| 剤型・規格   | 1錠中フレカイニド酢酸塩 50mg 又は 100mg 含有する錠剤   |
| 予定効能・効果 | 下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合<br>頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動、心室性、発作性上室性)  |
| 予定用法・用量 | <p>頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動)</p> <p>通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>通常、6 ヶ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日 50~100mg/ m<sup>2</sup>(体表面積)を、1日 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は 200mg/ m<sup>2</sup>とする。</p> <p>通常、6 ヶ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日 50mg/ m<sup>2</sup>(体表面積)を、1日 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は 200mg/ m<sup>2</sup>とする。</p> <p>頻脈性不整脈(心室性)</p> <p>通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>通常、6 ヶ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日 50~100mg/ m<sup>2</sup>(体表面積)を、1日 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は 200mg/ m<sup>2</sup>とする。</p> |

|      |  |
|------|--|
|      | <p><u>通常、6カ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日50mg/ m<sup>2</sup> (体表面積)を、1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mg/ m<sup>2</sup>とする。</u></p> <p><u>頻脈性不整脈(発作性上室性)</u></p> <p><u>通常、6カ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日50～100mg/ m<sup>2</sup>(体表面積)を、1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mg/ m<sup>2</sup>とする。</u></p> <p><u>通常、6カ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日50mg/ m<sup>2</sup> (体表面積)を、1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mg/ m<sup>2</sup>とする。</u></p> |
| 参考情報 | <p>「使用上の注意 小児等への投与」：<br/> <u>小児等に対する本剤の使用はすべて、小児等の不整脈治療に熟練した医師が直接監督すること。基礎心疾患のある心房粗動および心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。</u></p>  |

現在の承認内容と異なる部分に下線及び取り消し線を記載。

### 3. 海外の承認状況及び文献情報等

#### ① 欧米4カ国での承認状況

|                  |   |
|------------------|---|
| 承認取得国(販売名及び販売企業) | <p>ドイツ：1982年6月25日(Tambocor、3M)</p> <p>フランス：1983年3月21日(Flecaine、3M)</p> <p>イギリス：1983年4月7日(Tambocor、3M)</p> <p>アメリカ：1985年10月31日(Tambocor、3M)</p> <p>小児の適応が承認されているのはアメリカのみ</p>   |
| 剤型・規格            | <p>50mg錠(ドイツ、イギリス、アメリカ)</p> <p>100mg錠(ドイツ、イギリス、フランス、アメリカ)</p> <p>150mg錠(アメリカ)</p>   |
| 効能・効果            | <p>アメリカ</p> <p>器質的心疾患がない場合、下記の予防に適応がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・房室結節回帰頻拍、房室回帰頻拍および機序不明の上室頻拍を含む症候性の発作性上室頻拍</li> <li>・症候性の発作性心房細動／粗動</li> </ul> <p>下記の予防にも適応がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医師が生命にかかると判断した持続型心室頻拍などの明らかな心室性不整脈</li> </ul> <p>イギリス(小児の効能・効果はない)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・房室結節回帰頻拍：Wolf-Parkinson-White症候群および副伝導路を伴う同様の頻拍</li> <li>・致命的な症状を伴う発作性心房細動</li> </ul> |

|       |   |
|-------|---|
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・症候性持続型心室頻拍</li> <li>・他の療法が無効あるいは忍容性に問題がある場合の心室性期外収縮及び非持続型心室頻拍</li> </ul> <p>本剤は他の治療により改善した正常リズムを維持するのに使用できる。</p> <p>ドイツ(小児の効能・効果はない)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・房室結節回帰頻拍あるいは WPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群に伴う発作性上室頻拍や発作性心房細動のような症候性で治療を必要とする上室性不整脈</li> <li>・医師により致命的と判断される重症の症候性心室性不整脈</li> </ul> <p>フランス(小児の効能・効果はない)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・生命に危険のある心室頻拍。治療は、入院環境においてモニター監視下で行う必要がある。</li> <li>・左室機能低下を伴わない症候性の心室頻拍。投与は低用量から始め、心電図検査を行う必要がある。</li> <li>・左室機能低下を伴わず、治療の必要のある上室性頻拍</li> </ul>  |
| 用法・用量 | <p>アメリカ</p> <p>発作性上室頻拍患者および発作性心房細動/粗動患者の場合、推奨開始用量は 12 時間毎に 50mg である。本剤の用量は有効性が得られるまで 4 日毎に 50mg1 日 2 回の増量で漸増し得る。発作性心房細動/粗動患者の場合、本剤の用量を 50mg から 100mg1 日 2 回に増量すると、副作用による投与中止の発生率を大幅に上げることなく有効性を大きく高めることができる。発作性上室性不整脈患者に対する最大推奨用量は 300mg/日である。</p> <p>持続型心室頻拍患者に対する推奨開始用量は 12 時間毎に 100mg である。この用量は有効性が得られるまで 4 日毎に 50mg1 日 2 回の増量で漸増し得る。持続型心室頻拍患者の大部分は 12 時間毎に 150mg (300mg/日) 以上の用量を必要とせず、最大推奨用量は 400mg/日である。</p> <p><u>小児に対する本剤の使用はすべて、小児の不整脈治療に熟練した医師が直接監督すべきである。この分野の情報は漸進的に変化</u><br/><u>する性質があるため、専門文献を調べるべきである。生後6カ月未</u><br/><u>満での本剤の初回投与量は約 50mg/ m<sup>2</sup> 体表面積/日で、2ないし3</u><br/><u>回の等間隔で分割投与する。生後6カ月以上での初回投与量は、</u><br/><u>100mg/ m<sup>2</sup>/日まで増量してもよい。推奨される最大用量は 200mg/</u><br/><u>m<sup>2</sup>/日である。この用量を超えてはならない。比較的高用量を投与し</u><br/><u>ている小児の中には、それまで血漿中濃度が低かったにもかかわらず、</u><br/><u>血漿中濃度が同一用量の服用中に治療濃度ををはるかに上回る</u><br/><u>値に急速に上昇することがある。また、用量のわずかな変更が血漿</u><br/><u>中濃度の不釣り合いな上昇を引き起こすこともある。用量を有効性欠</u><br/><u>如のために増量したにしろ、本剤の投与開始か用量変更かいずれ</u><br/><u>かの後に、推定定常状態(少なくとも 5 回投与後)で最低血漿中フレ</u></p> |

カインド濃度(投与前 1 時間未満)の測定及び心電図監視を実施すべきである。

イギリス(小児の用法・用量の記載はない)

上室性不整脈:治療開始時は 50mg を 1 日 2 回投与することが望ましく、ほとんどの例ではこの用量で抑制される。必要に応じ、1 日 300mg まで増量が可能である。

心室性不整脈:治療開始時は 100mg を 1 日 2 回投与することが望ましい。1 日の最大用量は 400mg であるが、これは体格の大きい患者又は不整脈を速やかに抑制する必要のある患者に対してのみ適用されるのが普通である。治療開始 3~5 日後には、不整脈抑制の維持が可能な最小量に投与量を徐々に調整することが望ましい。長期治療中には減量が可能な場合もある。

ドイツ(小児の用法・用量の記載はない)

用法:錠剤は食事中又は食後に水で服用する。投与期間の制限はなく、患者の臨床像に応じて調節する。

用量:本剤は慎重に投与すること。いわゆる初回負荷量(急性負荷)は推奨できない。

a)用量制限のない患者

常用量は体重 70kg の患者で朝夕各 100mg(1 日 200mg)である。必要に応じて心電図モニター反復測定下で、徐々に最大朝夕各 200mg(例外的に 300mg)まで増量することができる。増量は 1 回 50mg 1 日 2 回を超えないこと。増量する場合には、原則として 4~6 日間隔をおくべきである。体重が 70kg から著しく外れた患者では、体重に合わせて用量を調整すること。フレカインド酢酸塩の投与量の治療域は 1.5~6mg/kg/日である(例外的に 7mg/kg/日)。

b)用量制限のある患者

同じく下記投与量は、体重 70kg の患者に適用される。高齢者では、初回投与量は 50mg 1 日 2 回とし、必要であれば 4~6 日間隔で最高 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量する。その際、1 回 50mg 1 日 2 回を超える増量はしないこと。著しい心機能低下(NYHA III~IV 度又は LVEF35%未満の心不全)、腎機能低下(クレアチニン・クリアランス値 50mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満又は血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上)あるいは肝機能低下(臨床症状あり)のある患者の場合には、本剤の投与量は、心電図の反復測定とフレカインドの血中濃度測定をした上で用量調節すること。治療開始時は、一般的に 1 回 50mg 1 日 2 回を超えないこと。必要に応じて最高 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できるが、その場合も 1 日 50mg 以上の増量はしないこと。代謝や排泄が変化するので、本剤の増量は少なくとも 6~8 日間隔で行うこと。心臓ペースメーカーが埋め込まれている患者では刺激伝導の変化(心内膜の刺激閾値の上昇)が起こりうるため、原則として 1 回 100mg 1 日 2 回を超えないこと。

|      |  |
|------|--|
|      | <p>フランス(小児の用法・用量の記載はない)</p> <p>心室性頻拍の場合<br/>通常用量は、100mg1日2回(200mg/24時間)である。増量しようとする場合には、4、5日経過後にしか、これを検討できない。最大用量は300mg/24時間である。</p> <p>上室性頻拍の場合<br/>通常初期用量は、50mg1日2回(100mg/24時間)である。増量しようとする場合には、4、5日経過後にしか、これを検討できない。最大用量は300mg/24時間である。</p> <p>・心不全の既往又は、それに進展する恐れのある症候・重篤な腎不全(クレアチニン・クリアランス<math>\leq</math>20mL/min/m<sup>2</sup>)の場合:<br/>初期用量は、50mg1日2回(24時間当り100mg)を超えないことにする。用量変更後、血漿中濃度の安定には最低限4、5日を要することを考慮して、用量を1日50mgの割合で増量又は減量させることができる。臨床及び心電図監視が必要である。</p> |
| 参考情報 | 小児の対象年齢は明記されていない。アメリカでは、生後6ヵ月未満と生後6ヵ月以上に分けて小児の用法・用量が記載されている。   |

② 無作為化比較試験・薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

|   |                   |
|---|-------------------|
| 該当無し  |                   |
| (Cochrane、MEDLINE、医学中央雑誌による検索ではRCTの論文は見出せなかった。) |                   |
| PubMedでの検索                                      |                   |
| 検索式   |                   |
| フレカイニド  | 1,600件            |
| すべての年齢の小児                                       | 185               |
| 英語か日本語  | 148               |
| RCT   | 12(小児を対象とした試験でない) |
| 0-12歳の小児  | 0                 |
| 頻拍症(tachycardia)                                | 101               |
| すべての年齢の小児                                       |                   |
| 英語か日本語  |                   |
| RCT   | 5(小児を対象とした試験でない)  |
| 0-12歳の小児  | 0                 |
| 医学中央雑誌での検索(1983~)                               |                   |
| 検索式   |                   |
| フレカイニド  | 563件              |
| 小児  | 58                |
| RCT   | 0                 |

③ Peer-review journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況

|             |               |
|-------------|---------------|
| MEDLINEでの検索 |               |
| 検索式         |               |
| フレカイニド      | 1,600件        |
| すべての年齢の小児   | 185           |
| メタ・アナリシス    | 1(実際は小児対象でない) |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 総説                     | 20  |
| 0-12歳                  | 19  |
| 英語か日本語                 | 13  |
| 頻拍症(tachycardia)       | 128 |
| 英語か日本語                 | 101 |
| 0-12歳の小児               | 74  |
| 総説                     | 9   |
| 薬物動態(Pharmacokinetics) | 3   |
| 症例報告                   | 39  |

## メタ・アナリシス

該当なし

## レビュー

上記9編の内訳

- ①フレカイニドそのものについて記載された総説 2編(Perry JC, Garson A Jr, Am Heart J, 124:1614-1621, 1992, Schneeweiss A, Paediatr Cardiol, 11:143-146, 1990)
  - ②アミオダロンの文献で引用されているのみ 1編 (\*Doggrell SA, Expert Opin Pharmacother 2:1877-1890, 2001)
  - ③頻拍性不整脈の治療の中でのフレカイニドの位置づけについて記載したもの 5編(Paul T et al., Paediatr Drugs, 2:171-181, 2000, Pfammatter JP, Bauersfeld U, Drug Saf, 18:345-356, 1998, \*Luedtke SA et al. Ann Pharmacother 31:1347-1359, 1997, \*Luedtke SA et al. Ann Pharmacother, 31:1227-1243, 1997, Till JA, Shinebourne EA, Arch Dis Child, 66:647-652, 1991)
  - ④胎児不整脈の治療におけるフレカイニドの位置づけについて記載したもの 1編(Meijboom EM et al., Curr Opin Cardiol, 9:97-102, 1994)
- \* 薬物動態の総説でも検索された論文であるが、小児の薬物動態を明確には記載していない。
- ①-④のうち、必要とする小児の上室性及び心室性頻拍症への有効性と安全性について、多くの症例数を集積し、フレカイニドそのものの役割と用量について記載された論文(Perry JC, Garson A Jr, Am Heart J, 124:1614-1621, 1992)、小児の上室性及び心室性頻拍症治療におけるフレカイニドの臨床的位置づけについて記載された論文(Paul T et al., Paediatr Drugs, 2:171-181, 2000, Luedtke SA et al. Ann Pharmacother, 31:1227-1243, 1997)の概要を述べる。

1. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part1: Wolff-Parkinson-White and Atrioventricular nodal reentry. Annals of Pharmacotherapy. 31:1227-43, 1997(Ⅲ)

乳児および小児の Wolff-Parkinson-White(WPW)症候群および房室結節リエントリー性頻拍(AVNRT)の治療における抗不整脈薬の使用に関する文献を再検討し、治療ガイドライン作成の一環として各不整脈の治療における個々の薬剤の利点と欠点を検討した。データ源:1966年から1996年を範囲としてMEDLINE検索を行い、検討対象とする関連文献を特定した。さらに、MEDLINEで検索した記事に記載されていた参考文献を確認した。結論:従来の抗不整脈薬には臨床経験の蓄積があるため、小児上室性頻拍(SVT)症例の大半においてこれらの薬剤が第一選択薬として使用され続けている。WPW症候群小児患者におけるSVTの治療はβ遮断薬から開始し、奏効しない場合にジゴキシンまたはプロカインアミドを追加すべきである。多くの医師がWPWが認められる乳児および小児に対してジゴキシン単独療法を頻繁に使用し

ているが、この療法は勧められない。従来の抗不整脈薬が奏効しない場合にはフレカイニドの使用が望ましく、プロパフェノン、アミオダロンおよびソタロールによる治療の有効性については今後解明する必要がある。AVNRT の治療は WPW 治療と同様であるが、ジゴキシンが第一選択薬である。ジゴキシンが奏効しない場合にはβ 遮断薬およびプロカインアミドを試みる必要があるが、この場合にも難治性症例に使用する「新規」抗不整脈薬としてフレカイニドが好ましい。さまざまな年齢層で抗不整脈薬の投与方法と毒性を評価するだけでなく、小児の WPW および AVNRT の治療における種々の抗不整脈薬の有効性を詳しく比較評価するために、適切なデザインの比較試験をさらに行う必要がある。

2. Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 124:1614-1621, 1992( I a)

小児科臨床の場におけるフレカイニドの役割を評価することを目的として、また用量を決定するために、出版された胎児、乳児、小児におけるフレカイニド使用例(704 例)全てを対象に再考した。上室性不整脈に対するフレカイニドの経口投与は、安全(死亡なし。心停止 1 例、重篤な催不整脈作用<1%)で有効(73~100%有効)であった。胎児期の不整脈に効果的であった。基礎疾患のある心房粗動や心室頻拍例には死亡例もあり安全性に問題があった。基礎心疾患のない心室頻拍に使用した場合の安全性は更に検討を要すると考えられた。薬物動態では、半減期には年齢との相関がみられ、1 歳以下と 12 歳以上では、半減期は 11-12 時間であり、1 歳-12 歳では 8 時間であった。フレカイニドの有効量は 100-200mg/m<sup>2</sup>/日、または 1-8mg/kg/日だった。中毒は用量過剰の場合におこり、特に low serum trough level 時におこる。ミルクはフレカイニドの吸収を阻害し、ミルク製品を食事より除くと中毒症状が現れる。

3. Paul T et al., Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. *Paediatric Drugs* 2:171-181, 2000(III)

上室性頻拍は小児に最も高頻度に認められる症候性頻拍である。重度の血行動態悪化を伴う場合や心室頻拍が疑われる場合は直ちに直流通電で停止させる必要がある。アデノシンは房室結節が関与する頻拍の第 1 選択薬である。ベラパミル静注は新生児や乳幼児には禁忌である。ベラパミルは 5 歳超の小児や青年には、成人と同様の投与制限(wide QRS 頻拍、著しい血行動態悪化例)で投与可能である。ジゴキシンは房室結節が関与する上室性頻拍に投与可能である(1 歳超の早期興奮症候群を除く)。房室回帰性頻拍にはフレカイニドやプロパフェノンなどの Vaughan Williams クラス Ic 抗不整脈薬が有効である。ソタロールも房室回帰性頻拍に有効である。アミオダロンは最も強力な抗不整脈効果を示すが、有害事象発現率が高いため、投与には注意が必要である。

#### 日本語

医学中央雑誌での検索(1983~)

|         |       |
|---------|-------|
| フレカイニド  | 563 件 |
| 小児      | 58    |
| メタアナリシス | 0     |
| RCT     | 0     |
| 総説      | 0     |
| 原著      | 5     |
| 解説      | 7     |

上記文献のうち、総説的なもので用法・用量、適応、安全性について記載された代表的なもの 1 編を選択し概要を述べる。

1. 中村好秀、他、フレカイニドの小児不整脈への適応、日本小児臨床薬理学会雑誌

17:26-29、2005、(Ⅲ)

生後6ヵ月未満:初回投与量は約 50mg/m<sup>2</sup> /日で、2 ないし 3 回の等間隔で分割投与。生後 6ヵ月以上:初回投与量は 100mg/m<sup>2</sup>/日まで増量してもよい。推奨される最大用量:200mg/m<sup>2</sup>/日

フレカイニドの小児における体内動態・投与量・効果・副作用・適応疾患などについて報告する。体内動態については、半減期は 1 歳未満と 12 歳以上では 11~12 時間、1 歳から 12 歳未満では 8 時間という報告がある。血中濃度は年齢的变化、固体差、ミルクなどによる吸収障害などが関与するため、本剤の投与開始及び用量変更後には血中濃度測定または心電図をモニターするべきである。投与量については、血中濃度との関係をみると体重よりも体表面積での関連性が高いという報告がある。小児の上室性不整脈の経口投与は比較的安全(重篤な副作用 1%未満)で有効であったが、基礎疾患のある心房粗動及び心室頻拍例には死亡例もあり、安全性に問題があったと報告している。これらの報告から、フレカイニドは基礎心疾患のない上室頻拍には有効性が高いが、基礎疾患を伴う心房粗動では危険性が高いと考えられる。臨床では発作性上室頻拍、心房粗動、異所性心房頻拍・接合部頻拍、心室性不整脈の報告があるが、有効性、安全性は異なっている。フレカイニドは、年齢・機序・投与量・基礎心疾患の有無・疾患で効果と安全性が大きく異なる薬剤である。

臨床研究論文(上記の0-12歳の小児の頻拍症を対象にしたフレカイニドに関する文献74件のうち、投与経路と投与量が記載されているもの16件を選択した)

(外国)

薬物の血中濃度等、薬物動態に関連した記載のある論文(単位は論文の記載通りとしている。)

1. Musto B et al., Flecainide single oral dose for management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults. Am Heart J. 124:110-5, 1992 (Ⅱ b)

発作性上室頻拍(PSVT)停止に対する flecainide 単回経口投与の有効性を、小児および若年成人患者 25 例を対象として評価した。電気生理学的検査およびフレカイニドの静脈内電気薬理学的検査により PSVT の反復発作に関する評価を受けた患者 35 例から被験者を選択した。被験者 25 例すべてにおいて誘発された PSVT がフレカイニド静脈内投与により停止し、その後は誘発されなくなるか非持続性となった。緊急静脈内投与検査の 48 時間以上後に 25 例すべてが経食道カテーテルによる電気生理学的検査を受け、すべての例において PSVT が誘発された。誘発された PSVT は、16 例では心房リエントリー性頻拍、9 例では房室結節リエントリー性頻拍であった。頻拍中にフレカイニドを単回経口投与した(2.9±0.3mg/kg、2.5~3.3mg/kg)。この方法により 22 例で PSVT が停止した。頻拍停止時のフレカイニドの平均血漿濃度は 277±92ng/mL(150~500ng/mL)であった。反応を示した患者 22 例に対し、追跡期間中、PSVT の再発に備えてフレカイニドの単回経口投与を行った。12±7 ヶ月(2~27 ヶ月)の期間に PSVT の自然発生が計 134 回報告され、そのうち 127 回は定期的治療により停止した。経口フレカイニドの定期的投与は、一定の患者における PSVT 治療に有効と思われる。

2. Till JA et al. Paediatric use of flecainide in supraventricular tachycardia: clinical efficacy and pharmacokinetics. Br Heart J. 62:133-9, 1989 (Ⅱ b)

反復性上室頻拍がみられる小児患者 23 例に対しフレカイニド治療を行った。そのうち 21 例には発作中に静脈内投与を行った(2mg/kg を 10 分で投与)。17 例において頻拍が停止した。フレカイニドの静注後 48 時間の薬物動態を検討した結果、消失半減期の中央値は 7.5 時間、分布容量の中央値は 6.2L/kg、血漿クリアランスの中央値は 7.2mL/分/kg であった。半減期と年齢の間には有意な相関関係が認められた。20 例は発作予防のためにフレカイニド経口製剤による長期治療を受けた。経口投与中の血漿濃度を分析した結果、成人に対する推奨範囲(400~800µ g/L)との大幅な差は認められなかった。最大濃度に達するまでの時間は 2 時間、



消失半減期の中央値は 7.9 時間であった。静脈内投与を受けた患者と経口投与を受けた患者を合わせたデータに基づくと、消失半減期と年齢との間に有意な相関関係が認められた。静脈内投与では 2mg/kg を 10 分以上かけて投与し、経口投与の場合には初期用量を 1 日当り 6mg/kg とし 3 回に分けて投与することを勧める。

3. Perry JC, et al, Flecainide acetate for resistant arrhythmias in the young: efficacy and pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol. 14:185-191, 1989 ( II b)

年齢 5 日～30 歳(平均 8 歳)の治療抵抗性不整脈患者 63 例にフレカイニドを投与し、有効性と薬物動態を評価した。フレカイニドの投与量は 59-225mg(平均 141mg) / m<sup>2</sup> / 日で、8-12 時間間隔で投与した。トラフの血清中濃度は 0.10-0.99μ g/mL(平均 0.36μ g/mL)であった。25 例において、経口投与時の薬物動態を評価した。25mg/m<sup>2</sup> 単回経口投与後の T<sub>max</sub> は 2.7±1.5 時間、C<sub>max</sub> は 88±21ng/mL であった。血漿中消失半減期は全体では 9.6±3.2 時間であった。年齢で層別解析すると血漿中消失半減期は「1 歳未満の幼児」、「12 歳超の小児と成人」では 11-12 時間であったが、「1-12 歳の小児」では 8 時間と有意に短縮していた(P<0.05)。

4. Priestley KA et al., Experience with flecainide for the treatment of cardiac arrhythmias in children. Eur Heart J.9:1284-90, 1988 ( II b)

生後 3 日から 16 歳 6 ヶ月までの小児 22 例(年齢中央値 11 歳 1 ヶ月)に対し、フレカイニドを投与した。16 例では、従来の抗不整脈薬が無効であった。器質的心疾患が 9 例に見られた。不整脈の種類は、発作性リエントリー性心房頻拍(9 例)、発作性心房頻拍、心房粗動または心房細動(5 例)、発作性心室頻拍(5 例)および 2 連発を伴う頻発型心室期外収縮(3 例)であった。頻拍中にフレカイニドを投与した 4 例すべてが洞調律に回復した(3 例にはフレカイニドを静脈内投与、1 例には経口投与した)。3～24 ヶ月(中央値 12 ヶ月)の追跡期間中、13 例(59%)において不整脈が抑制された。そのうち 7 例には併用療法を使用した(ジゴキシンとの併用療法 4 例、β 遮断薬との併用療法 3 例)。本試験で使用したフレカイニド用量は 1 日 1～11mg/kg(中央値は 1 日 4mg/kg)、または 1 日 25～297mg/m<sup>2</sup>(中央値は 1 日 113mg/m<sup>2</sup>)であった。トラフのフレカイニド濃度の中央値は治療に反応した患者では 225μ g/L、無効例では 417μ g/L であった。催不整脈作用は 1 例で認められた。

5. Zeigler V. et al., Flecainide for supraventricular tachycardia in children. Am J Cardiol. 62:41D-43D, 1988 ( II b)

上室頻拍(SVT)が認められる小児および若年成人 16 例におけるフレカイニドの臨床的有効性、副作用および薬物動態を評価した。フレカイニドを試みる前に、平均 2.8 種類の薬剤を投与した。上室不整脈の機序は房室結節リエントリー(4 例)、副伝導路を通るリエントリー(7 例)、心房の異所性自動能(2 例)、心房粗動(3 例)。12 例の心臓は解剖学的に正常であり、4 例に先天性心疾患が見られた。各患者に 2.8mg/kg/日のフレカイニドを 2 回に分けて 12 時間ごとに投与し、必要な場合には 3 日後に用量を 5.6mg/kg/日に増量した。14 例について投与開始 3～4 日後に血清フレカイニド濃度を測定したところ、0.1～0.8μ g/mL(平均 0.40μ g/mL)であった。16 例中 8 例においてフレカイニドにより SVT が有効に予防された。副伝導路が認められた患者 7 例中 3 例および房室結節リエントリーが認められた患者 4 例中 3 例で、SVT が有効に抑えられた。心房異所性頻拍が認められた患者 2 例中 1 例では、16 ヶ月にわたり SVT が完全に抑えられた。心房粗動のために治療を受けた患者では、3 例中 1 例のみが反応を示した。治療が奏功した患者について、4～16 ヶ月(中央値 9 ヶ月)の追跡を行った。7 例に対してフレカイニドの投与を継続した。これらの患者の中には、うつ血性心不全合併例はなかった。安静時体表表面心電図では薬物に関連する副作用は認められなかった。本試験の症例では、フレカイニドによる催不整脈作用は稀であった。本試験で認められた 2 件の催不整脈作用は軽度であり、臨床的に問題とはならなかった。非心血管副作用の発生も稀であった。

6. Bronzetti G. et al., Intravenous flecainide for the treatment of junctional ectopic tachycardia

after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 76:148-151, 2003 (注射剤のみの論文) (II b)

先天性心疾患手術後の房室接合部異所性頻拍(JET、発作性上室性頻拍の一種)に対するフレカイニドの有用性を検討した。心房ペースング下にある先天性心疾患(大血管転位、心室中隔欠損、大動脈弓離断、心内膜床欠損)手術後のJET 7例(生後6~24日)にフレカイニド1~2mg/kgを10分間で静注した後、0.40mg/kg/hrを持続投与した。JETの評価はペースングを停止して行った。24時間以上にわたり洞調律を維持できるまでフレカイニドを継続した。フレカイニドにより全例のJETが洞調律化した。洞調律化に要した時間は $3.6 \pm 1.5$ hr(1~6hr)で、洞調律維持時間は $7.2 \pm 9.7$ hr(1~29hr)であった。フレカイニドにより心拍数は $219 \pm 14$ bpmから投与開始4時間後 $136 \pm 7$ bpmに有意に減少した。投与開始後24時間の血中フレカイニド濃度は $398 \pm 142$ ng/mLであった。フレカイニドにより収縮期圧が有意に上昇し、中心静脈圧が有意に低下した。フレカイニド投与終了後、全例にJETの出現を認めなかった。術後の房室接合部異所性頻拍に対するフレカイニドの有用性が示唆された。

#### その他の研究論文

7. Price JF et al., Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. *J Am Coll Cardiol.* 39:517-520, 2002 (II b)

年齢1歳未満の乳児の難治性上室性頻拍に対するフレカイニドとソタロール併用の有用性を検討した。1995年6月~1999年8月、テキサス小児病院にてフレカイニドとソタロールを投与された小児の診療記録を遡及調査し、診察時月齢が12カ月未満で、ジゴキシン、プロプラノロール、フレカイニド、ソタロールの内の2剤以上に無効で、フレカイニドとソタロールが投与された上室性頻拍10例を解析した。上室性頻拍の内訳はWPW症候群4例、永久型房室接合部回帰性頻拍(PJRT)4例、心房異所性頻拍2例であった。診断時日齢は1~241日であった。フレカイニドの投与量は $70 \sim 150$ mg/m<sup>2</sup>/日分2で、血中濃度は $125 \sim 775$ ng/mLであった。ソタロールの投与量は $100 \sim 250$ mg/m<sup>2</sup>/日分2であった。フレカイニドとソタロールの併用により9例の上室性頻拍が洞調律化した。洞調律化しなかったPJRTの1例では心室レートが270/minから140/minに低下した。フレカイニドとソタロールの併用による催不整脈作用は認められなかった。他剤無効の小児難治性上室性不整脈に対するフレカイニドとソタロール併用の有用性が示唆された。

8. Fenrich AL et al., Flecainide and amiodarone: combined therapy for refractory tachyarrhythmias in infancy. *J Am Coll Cardiol.* 25:1195-1198, 1995 (II b)

乳児の頻脈性不整脈に対するフレカイニドとアミオダロンの併用療法についての安全性と有効性の確認を行った。9例の平均生後2カ月の乳児に対してレトロスペクティブな解析を行った結果、フレカイニド、アミオダロンの単独療法では全例が無効であった。9例中7例がフレカイニド、アミオダロンの併用で奏効した。乳児の難治性不整脈に対するフレカイニド、アミオダロン併用療法の有効性と安全性が明らかになった。(フレカイニド: $70 \sim 110$ mg/m<sup>2</sup>/日、アミオダロン: $7.5 \sim 13.5$ mg/kg/日、維持量 $5 \sim 12$ mg/kg/日)

9. O' Sullivan J.J. et al, Digoxin or Flecainide for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants? *J Am Coll Cardiol.* 26:991-994, 1995 (II b)

乳児の上室性頻拍に対するフレカイニドとジゴキシンの安全性と有効性を比較した。1986年~1993年に英国Freeman病院で房室回帰性頻拍(AVRT)と診断された生後1日~330日(中央値12日)の乳児39例の診療記録を遡及調査した。AVRTと診断された後にフレカイニド1-2mg/kgが静注後、経口投与されたのは6例、ジゴキシンが経口投与されたのは33例であった。フレカイニド投与6例中、AVRTのコントロールが良好であったのは5例であった。ジゴキシン投与33例中、AVRTのコントロールが良好であったのは14例(42%)(95%信頼区間:25%-61%)

で、コントロールが不良の 19 例(58%)はジゴキシンからフレカイニドへの変更により 19 例全例(100%)の AVRT がコントロールされた。フレカイニド投与 25 例中 24 例(96%) (95%信頼区間: 80%-100%)で AVRT のコントロールが良好であった。副作用は認めなかった。フレカイニドがジゴキシンより乳児上室性頻拍の治療に有用であることが示唆された。なお、フレカイニドの経口投与量は 3.2~13.5mg/kg/日で、血中濃度と上室性頻拍のコントロールの状況を観察して調整された。

10. Ismail Z et al., Treatment with flecainide for symptomatic and refractory tachyarrhythmias in children. Acta Paediatr Jpn.136:44-48, 1994 ( II b)

小児 9 例(うち 7 例は上室性頻拍、2 例は心室性頻拍)にフレカイニドを静注した。不整脈を消失させるのに必要とした投与量は平均 1.55mg/kg であった。また、同じ患児 8 例に維持経口投与を行った。不整脈再発防止に効果的な維持経口投与量は 6.7~9.5mg/kg/日(平均 7.97mg/kg/日)であった。5~9 月の追跡中に催不整脈の兆候はみられなかった。

11. von Bernuth G et al., Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. Eur Heart J. 13:1410-5, 1992 ( II b)

心房異所性頻拍(AAT)の乳児および小児 21 例に対し、1 種類から 8 種類(中央値 3 種類)の抗不整脈薬を投与した。最も有効な抗不整脈薬はアミオダロンで、次いで Vaughan Williams クラス Ic 抗不整脈薬であるプロパフェノンおよびフレカイニドであった。現時点で全例生存しており、AAT と診断されてからの経過時間は 4 ヶ月から 21 年である(中央値 2.5 年)。12 例は洞調律で、うち 5 例は投薬を受けていない。9 例には AAT が見られるが、1 例を除き反復性または間欠性である。頻発型 AAT は従来の抗不整脈薬に抵抗性の重度の症候性不整脈であることが多いが、アミオダロンおよびクラス Ic の抗不整脈薬がしばしば有効である。

12. Fish FA et al., Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The Pediatric Electrophysiology Group, J Am Coll Cardiol. 18:356-65, 1991 ( II b)

上室頻拍の治療のためにエンカイニドまたはフレカイニドの投与を受けたか(エンカイニド 86 例、フレカイニド 369 例)、心室頻拍の治療のためにこれらの薬剤を投与された(エンカイニド 21 例、フレカイニド 103 例)若年患者 579 例に関するデータを 36 施設からレトロスペクティブに収集し、治療中における催不整脈、心停止および死亡(有害事象)の頻度を評価した。両剤は有効性(フレカイニド 71.4%、エンカイニド 59.8%)および催不整脈作用(フレカイニド 7.4%、エンカイニド 7.5%)の面で同等であった。ただし、エンカイニドの投与を受けた患者では心停止が生じる頻度が高く(エンカイニド 7.5%に対しフレカイニド 2.3%、 $p < 0.05$ )、また治療中の死亡率が高かった(エンカイニド 7.5%に対しフレカイニド 2.1 %、 $p < 0.05$ )。心停止(12 例)および死亡(13 例)は主として基礎心疾患がある患者で生じ、特に上室頻拍治療のためにフレカイニドの投与を受けた患者で多く生じた(フレカイニド 8.3%に対しエンカイニド 0.3%、 $p < 0.001$ )。心臓が一見正常で、心室機能が正常であった患者 15 例において上室頻拍治療中に催不整脈作用が生じたが、心停止または死亡に至ったのはそのうち 3 例のみであった。特に基礎心疾患がある患者の場合、エンカイニドまたはフレカイニドの投与を考える際には有害事象の発生率が比較的高いという点を考慮に入れる必要がある。

13. Musto B. et al., Electrophysiologic effects and clinical efficacy of flecainide in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. Am J Cardiol. 62:229-33, 1988 ( II b)

9±4 歳の患者 16 例において静脈内投与したフレカイニドの電気生理学的作用を評価した。15 例には反復性発作性上室頻拍(SVT)、1 例には顕性副伝導路と失神の既往が認められた。11 例に副伝導路が認められ(潜在性 2 例、顕性 9 例)、順方向房室リエントリー性頻拍が 10 例で誘発された。副伝導路が認められなかった 5 例には、房室結節リエントリー性頻拍が見られた。フレカイニド(1.5mg/kg)の静脈内投与後、心房および心室の有効不応期は有意に延長したが、房室結節の順行性および逆行性有効不応期延長は生じなかった。フレカイニドにより 4 例

において副伝導路の逆行性伝導が遮断され(有効不応期  $245 \pm 41$ ms)、9例中8例の順行性伝導が遮断された(有効不応期  $284 \pm 57$ ms)。順方向回帰性頻拍および房室結節リエントリー性頻拍の平均周期長は有意に延長した。フレカイニド投与後、順方向回帰性頻拍が見られた6例および房室結節リエントリー性頻拍が見られた1例で頻拍が誘発されなくなった。順方向回帰性頻拍患者1例および房室結節リエントリー性頻拍患者3例では頻拍が誘発されたものの非持続性であった(30秒以下)。15例が経口フレカイニド治療を  $19 \pm 11$ カ月継続した。

14. Till JA et al., Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with flecainide acetate. Archives of Disease in Childhood. 62:247-52, 1987(Ⅱb)

0.2歳～15.7歳(中央値7.1歳)の小児患者13例に対し、難治性症候性上室頻拍の治療のためにフレカイニドを投与した。6例には房室副伝導路が認められ、うち4例には12誘導心電図で顕性WPW症候群が認められたが、他の2例の副伝導路は潜在性であった。3例で房室結節リエントリー性頻拍が認められ、2例では機序不明のリエントリー性頻拍が見られ、1例では異所性心房頻拍、他の1例では心房中隔欠損による心房粗動が認められた。心房中隔欠損が見られた1例を除く12例の心臓は構造的に正常であった。頻拍中にフレカイニド(2mg/kg)を静脈内投与した結果、12例中11例で頻拍が停止した。11例では経口フレカイニドにより有効な予防を行えた。2例において静脈内投与中に副作用が生じたが、経口投与では副作用は認められなかった。この経験から、フレカイニドは小児では未だ広く使用されていないが、抗不整脈薬として有効かつ安全であり、小児の上室頻拍に対する停止・抑制作用があると言える。さらに、フレカイニドは従来の抗不整脈薬が無効である症例でも奏功すると思われる。

15. Wren C. et al., The response of paediatric arrhythmias to intravenous and oral flecainide. Br Heart J. 57:171-5, 1987(Ⅱb)

生命にかかわるか従来の薬物療法に抵抗性の不整脈で来院した1～15歳の小児患者12例に対し、フレカイニドの静脈内投与および経口投与を行った。3例にはWPW症候群に関連する不整脈が見られ、4例には潜在性副伝導路、2例にはヒス束性頻拍、3例には心室頻拍が認められた。フレカイニドを静脈内投与(最大投与量2mg/kg)した患者7例のうち4例が洞調律に戻り、他の1例ではヒス束性頻拍が抑えられた。12例の患者すべてにフレカイニドを経口投与した。初期投与量として3-6mg/kg/日で開始し、最大22mg/kg/日まで増量された症例があった。9例では不整脈の再発が有効に予防され、1例では十分な心拍数コントロールが得られたが、2例については頻拍発作の頻度が上昇したため投与を中止した。他の有害事象は生じなかった。本試験においてフレカイニド治療は有効であり安全性の問題が低いという所見が得られたことから、この薬剤は一定の小児不整脈の治療において重要な役割を果たすと思われる。

16. Ward DE et al., Use of flecainide acetate for refractory junctional tachycardias in children with the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Cardiol. 57:787-90, 1986(Ⅱb)

持続性上室頻拍に対するフレカイニド静脈内投与および経口投与の効果を、5.5歳～11.5歳の小児5例のWPW症候群患者において評価した。5例とも、2種類以上の従来の抗不整脈薬が無効であった。フレカイニドの効果を心臓電気生理検査法により評価した。フレカイニド2mg/kgの静脈内投与により、5例全例において頻拍が停止した。フレカイニドの静脈内投与後、1例において緩徐な持続性頻拍が誘発可能であった。50mg1日2回、あるいは100mg1日3回の経口投与後の誘発試験では、2例において緩徐な持続性頻拍、他の2例において非持続性の頻拍が誘発された。1例では頻拍が誘発されなくなった。5例中4例において長期治療により頻拍の発生回数が低下し、フレカイニドは良好な忍容性を示した。従って、フレカイニドは従来の療法が無効であった小児における接合部頻拍の停止および抑制に使用できる。

④. 教科書等への標準的治療としての記載状況

1. Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds, 2007) の Chapter 716 Medications (Gal P and Reed MD)の Table 716-1 General Medications (p.2975)に上室性頻拍および心室性不整脈の治療薬として、フレカニド酢酸塩の錠剤(Tambocor 50, 100, 150mg、剤形変更として粉末化)が記載されている。投与量は1-3mg/kg/日 分3 で最大 12mg/kg/日まで増量可能とされている。警告として、腎不全がある場合 25-50%減量することと、2度あるいは3度のブロックがある場合は投与を避けることが記載されている。(IV)(以下、エビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)\*1993による。\*現 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ))
2. NADAS' Pediatric Cardiology 2<sup>nd</sup> edition (Keane JF, Lock JE, Fyler DC eds, 2006)の 508 ページに、「クラス I c の抗不整脈薬」として、フレカイニドとプロパフェノンを提示し、「クラス I c の抗不整脈薬は異常な自動能亢進と心房および心室筋のリントリーを抑制するが、比較的強い催不整脈作用により心機能の良好な患者にのみ使用し、使用開始にあたっては、入院の上モニター監視下に行うこと」と記載されている。また、909 ページの「小児に使用される主要循環器治療薬」の表中に、フレカイニドの投与量として、経口で 2-6 mg/kg/日を分2 あるいは分3の記載がある。
3. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 6<sup>th</sup> edition (Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, 2001)の346-347ページに、「クラス I c の抗不整脈薬」としてフレカイニドをとりあげ、「フレカイニドは、近年小児の上室性頻拍症治療薬としてよく使用されるようになった。上室性頻拍症に対する急性期および維持治療に用いられる。血中消失時間は年齢により異なり、1歳未満と12歳以上の小児ではよく似た半減期を示し、いずれも約12時間である。1歳から12歳の間は消失時間がそれより早く、約8時間である。高投与量を受けている小児において毒性が強く、また、乳製品はフレカイニドの吸収を抑制するのでミルクや乳製品を経口摂取しない小児では毒性が強くなる。投与開始時や増量時には入院の上モニター監視下に行うことが推奨される」と記載されている。また、「器質的心疾患のない小児においては安全に使用できるが、器質的心疾患を伴う心房粗動や特発性心筋症の小児患者では催不整脈作用や致命的な不整脈を引き起こす危険性がある」とも記載されている。1464ページの「抗不整脈薬投与量のガイドライン」では、投与量は2-5 mg/kg/日を分2 あるいは分3 とし、コメントとして「難治性の不整脈に使用、催不整脈作用あり、血中濃度の測定を行うこと」とされている。
4. The Science and Practice of Pediatric Cardiology second edition (Garson Jr A, Bricker JT, Fisher Deish SR, 1998)の 2452 ページにも上記と同様の記載がある。投与量としては、3 - 8 mg/kg/日 (115 - 230 mg/kg/日)を 分2 あるいは分3とされている。
5. 臨床発達心臓病学(改訂 3 版)(高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編)の不整脈の項で、上室頻拍および心室頻拍で有効であるという記載があり、表 10-20(抗不整脈の使用法)において、適応: 他抗不整脈が使用不能か無効な頻拍不整脈(心室性)、投与量: 1~4mg/kg/日(あるいは50~100mg/m<sup>2</sup>/日)、分2、作用発現時間: 2時間、半減時間: 1歳未満11時間、1~12歳 8時間、有効血中濃度: 0.2~0.8μg/mL、禁忌: 心不全、妊婦、高度房室ブロック等の記載がある。(IV)

## ⑤ 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況

1. 小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—(長嶋正實、相羽純、牛ノ濱大也他、日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会)、日本小児循環器学会雑誌 16:967-972, 2000(IV)  
フレカイニドの投与量  
静注 1~2mg/kg を 10 分間で希釈静注  
経口 1~4mg/kg 分2  
フレカイニドの副作用や注意点  
Torsades de pointes  
房室ブロック  
他の抗不整脈薬との相互作用があり、血中濃度が上昇することがある。  
フレカイニドの対象不整脈(小児)  
発作性上室頻拍  
非発作性上室性頻拍(心房頻拍)  
特発性非持続性心室頻拍  
特発性持続性心室頻拍
2. 不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透、他) Circulation J 68:Suppl.IV 981-1053, 2004(IV)  
小児の不整脈(pp1018-1024)  
フレカイニドの投与量  
静注 1~2mg/kg を 10 分間で希釈静注  
経口 1~4mg/kg、分2  
フレカイニドの対象不整脈(小児)  
発作性上室頻拍  
非発作性上室性頻拍(心房頻拍)  
特発性非持続性心室頻拍  
特発性持続性心室頻拍

## ⑥ その他

症例報告(経口で投与量が明記されている論文)

1. 杉本昌也、他、心筋緻密化障害を伴った乳児の PSVT に対する flecainide の使用経験、日本小児科循環器学会雑誌 19:596-597、2003(Ⅲ)  
生後4ヵ月時、24 時間ホルター心電図で最長 888 連拍、264bpm の PSVT を認めた。心収縮能低下が認められていたため、早急な不整脈療法が必要と判断し、厳密な観察をいつつつフレカイニドを 1~3mg/kg/day で使用したところ、心機能低下の増悪なく速やかに PSVT の頻度は減少し内服 10 日後には消失した。
2. 瀬口正史、横山岳彦、西尾公男、他、心筋病変を有した心室頻拍の女児、呼吸と循環 47:523-526、1999(Ⅲ)  
症例は 5 歳女児で、繰り返す運動時の意識消失発作を主訴とした。Holter 心電図で歩行時に非持続性心室頻拍(VT)を認めた。運動誘発性の VT が意識消失(Adams-Stokes 発作)の原因と考え、メキシチール、ジソピラミドで治療を開始したが、内服後も発作を繰り返した。プロプラノロール内服(2mg/kg)治療を行ったが発作を生じ、トレッドミル運動負荷にて非持続性 VT が誘発された。フレカイニド(100mg/m<sup>2</sup>/日)による治療に切り替えた結果、発作も消失した。以後 6 ヶ月を経過し発作はない。本症例では突然死の家族歴はなかったが、右室心筋生検で心筋症様の組織変化を認め、VT 発生に心筋病変が関与している可能性が示唆された。

3. 布山陽子、住友直方、三沢正弘、他、フレカイニドが著効した congenital junctional ectopic tachycardia の 1 例、心臓 29:662-666、1997(Ⅲ)

症例は日齢 3 の男児で、頻拍を主訴とした。出生前に頻拍を認め、在胎 39 週 3 日に帝切した。出生後の心拍数は 240/分であった。心電図では房室解離を伴う narrow QRS 頻拍(心房拍数は 186/分、心室拍数は 190/分)を認めた。本頻拍を接合部異所性頻拍と診断した。心エコーから器質的心疾患を思わせる所見は認められなかった。フレカイニド投与(30mg(10mg/kg/日)・経口)3 日目に洞調律となった。

4. 石川義人、平石聰、三沢仁司、他、フレカイニドが奏功した上室性頻拍症、胎児水腫の 1 例、日本小児科学雑誌 102:908-911、1988(Ⅲ)

在胎 26 週の胎児に上室性頻拍症を認め、ジギタリス剤の母体への投与を試みるも効果なく、1 週間の経過で胎児心エコー図上、心不全の増悪、胎児水腫の合併をみた。在胎 27 週、フレカイニド(200mg/分 2)の母体投与に変更後、3 日目に心拍数は 140/分となり、腹水、心不全の改善をみた。その間、測定されたフレカイニドの母体血中濃度は 398~484ng/mL であり、児への移行率は約 60%であった。在胎 39 週で出生した。出生後もフレカイニド 5mg/kg の経口投与を継続した。平均 2 カ月に一度フレカイニドの血中濃度測定および心電図検査を施行した。フレカイニドの血中濃度は 226~335ng/mL であった。月齢 6 カ月時より、フレカイニドの投与量を増加せず(相対的減量)、1 歳時にフレカイニドを中止した。児の発育は順調であり、フレカイニドによる副作用は認めなかった。1 歳 6 カ月の現在、上室性頻拍症の再発はみられていない。

学会発表抄録(経口で投与量が明記されているもの)

1. 辻尚子、杉浦弘、白井憲司、他、ソタロールとフレカイニドの併用療法が有効であった薬剤抵抗性発作性上室性頻拍の 1 新生児例、日本小児循環器学会雑誌 21:609、2005

症例は成熟児で出生した女児。生後 8 時間より頻脈となり ATP 静注でいったん停止するも再発を繰り返した。ジゴキシン、ジソピラミドやフレカイニドとプロプラノロールの併用を試みたが効果なく sustained SVT となったため、ソタロール 175mg/m<sup>2</sup>/day とフレカイニド 100mg/m<sup>2</sup>/day の投与を開始した。フレカイニドの血中濃度を測定し、170mg/m<sup>2</sup>/day まで増量したところ、発作は 1 日の 10%未満となった。本症例は dual AV node physiology と long RP tachycardia を認め、uncommon AVRT もしくは PJRT と考えられる新生児症例であり、フレカイニドとソタロールの併用療法が有効であったと考えられた。しかし、新生児ではフレカイニドは血中濃度が上昇しにくく、多量の内服を必要とした。

2. 大重敬子、前野泰樹、廣瀧慎太郎、他、sotalol と flecainide の併用療法が有効であった新生児期の難治性房室回帰性頻拍の一例、日本小児科学会雑誌 107:331、2003

32 週 5 日、1510g、Apgar score 8/9 で出生した男児。6 生日胎便性イレウスに対し開腹手術を行ったが、術後当日より頻拍発作が出現。心電図上 narrow QRS の頻拍、逆行性 P 波を認め、WPW 症候群に伴う AVRT と診断した。当初は顔面冷却、ATP 急速静注にて発作は消失していたが、次第に効果が乏しくなり、発作の頻度も増加した。その後、一時的にジゴキシン・プロプラノロールの内服にて頻拍発作が減少したが、再度発作が増加してきたため、30 生日よりソタロール 12mg/kg/day 内服を開始し、33 生日よりフレカイニド 4mg/kg/day を併用した。その後徐々に投与量を増量しソタロール 8mg/kg/day、フレカイニド 6mg/kg/day まで漸増したところ、頻拍発作の消失を認めた。経過中 QTc 0.46 秒と若干の QT 延長を認めたが、心室性不整脈等他の副作用は認めなかった。

### 3. 国内での使用実態

① 国内での使用状況について

2003年に小児循環器専門医のいる施設112施設にアンケート調査を行い、回答が寄せられた100施設のうち、43施設においてフレカイニドの使用経験があるという結果が得られ、2編の論文(中村好秀、他、フレカイニドの小児不整脈への適応、日本小児臨床薬理学会雑誌 17:26-29、2005、中村好秀、小児によく使う薬、重要な薬 抗不整脈薬、小児科臨床 57:767-775、2004(いずれもエビデンスレベルⅢ))にまとめられた。

しかし、以下の②から⑤の質問に対する回答はこの調査では得られておらず、新たに小児循環器学会学術委員会が小児心電研究会に使用実態調査の実施を依頼し、2006年12月1日から前方視的な調査が実施された。

2006年12月1日から2008年11月30日の2年間で本薬が投与され、この調査に登録された小児例(15歳以下)は53例(男28例、女25例)で、年齢は6か月未満が24例(うち28日未満の新生児は11例)、6か月以上が29例であった。疾患別投与例数は発作性上室性頻拍が33例、心房頻拍10例、心房粗動4例、心室頻拍3例、その他3例であった。

② 国内での使用実態に基づく用法・用量の情報について

症例報告論文や学会発表の抄録を見る限りにおいて、小児不整脈治療のガイドラインに記載されている1~4mg/kg/日(あるいは米国の添付文書における記載50~100mg/m<sup>2</sup>/日)、分2で投与されている。

住友直方、牛ノ濱大也、原 光彦、他、小児不整脈に対する flecainide の至適投与量の検討、呼吸と循環 41:1079-1082、1993、(Ⅱb)

小児不整脈症例に対し、フレカイニドを投与し、その安全性、フレカイニドの至適投与量の検討を行った。小児不整脈患者9例にフレカイニドを投与した。有効血中濃度とされる200ng/mL以上を得るには80mg/m<sup>2</sup>/日以上もしくは3mg/kg/日が必要であった。これらの症例で、体重あたりの投与量をy(mg/kg)、年齢をx(歳)とし、一次回帰で近似すると $y=5.2-0.16x$ 、 $r=0.88$ と有意な負の相関が得られた。投薬を中止するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、PR、QRS、QT時間に有意な変化は認められなかった。心室期外収縮8例中、消失が2例、減少が3例、不変が1例、増加が2例認められた。Holter心電図で認められた心室頻拍5例全てで心拍数が減少するか、頻拍が消失した。しかし、心室頻拍の出現頻度から判定すると有効が1例、改善が2例、悪化も2例認められた。持続性心室頻拍で有効率が高い傾向にあった。

2006年12月1日から2008年11月30日までの調査で登録された53例の体重あたりの初期投与量の平均値は3.0mg/kgであった。小児不整脈ガイドライン記載投与量(1~4mg/kg)を投与している割合は、75.5%(40/53例)であった(4~5mg/kg未満集計のうち、2例が4mg/kgであった)。また、4mg/kgを超えて投与している割合は18.9%(10/53例)であった。年齢6か月未満の体重あたりの初期投与量の平均値は3.1mg/kg(24例)で、6か月以上では3.0mg/kg(29例)であった。年齢6か月未満では、小児不整脈ガイドライン記載投与量(1~4mg/kg)を投与している割合は、75.0%(18/24例)であった(4~5mg/kg未満集計のうち1例が4mg/kgであった)。4mg/kgを超えて投与している割合は20.8%(5/24例)であった。6か月以上では、小児不整脈ガイドライン記載投与量(1~4mg/kg)を投与している割合は、75.9%(22/29例)であった(4~5mg/kg未満集計のうち、1例が4mg/kgであった)。4mg/kgを超えて投与している割合は17.2%(5/29例)であった。

| 初期投与量       | 症例数 (%)    |
|-------------|------------|
| ~1mg/kg 未満  | 3 (5.7%)   |
| 1~2mg/kg 未満 | 10 (18.9%) |



|             |            |
|-------------|------------|
| 2～3mg/kg 未満 | 16 (30.2%) |
| 3～4mg/kg 未満 | 12 (22.6%) |
| 4～5mg/kg 未満 | 5 (9.4%)   |
| 5～6mg/kg 未満 | 3 (5.7%)   |
| 6mg/kg 以上   | 4 (7.5%)   |

| 初期投与量       | 症例数 (%)        |                |
|-------------|----------------|----------------|
|             | 6 ヶ月齢未満 (n=24) | 6 ヶ月齢以上 (n=29) |
| ～1mg/kg 未満  | 1 (4.2%)       | 2 (6.9%)       |
| 1～2mg/kg 未満 | 6 (25.0%)      | 4 (13.8%)      |
| 2～3mg/kg 未満 | 4 (16.7%)      | 12 (41.4%)     |
| 3～4mg/kg 未満 | 7 (29.2%)      | 5 (17.2%)      |
| 4～5mg/kg 未満 | 1 (4.2%)       | 4 (13.8%)      |
| 5～6mg/kg 未満 | 3 (12.5%)      | 0 (0.0%)       |
| 6mg/kg 以上   | 2 (8.3%)       | 2 (6.9%)       |

53 例の体表面積あたりの初期投与量の平均値は 66.6mg/m<sup>2</sup>であった。米国添付文書記載の投与量(50～100mg/m<sup>2</sup>未満)を投与している割合は 27 例(50.9%)であり、記載投与量未満の割合は 19 例(35.8%)であった。記載投与量を超える割合は 7 例(13.2%)であったが、推奨される最大用量 200mg/m<sup>2</sup>を超えた症例はなかった(125kg/m<sup>2</sup>以上の 3 例の投与量は各々 150, 151, 164mg/m<sup>2</sup>であった)。年齢 6 か月未満の 24 例の体表面積あたりの投与量の平均は 56.0mg/m<sup>2</sup>で、6 か月以上の 29 例では 75.5mg/m<sup>2</sup>であった。年齢 6 か月未満で、米国添付文書記載用量の 50mg/m<sup>2</sup>以下で投与されたのは 24 例中 12 例(50%)、75mg/m<sup>2</sup>以下は 17 例(70.8%)であった。年齢 6 か月以上では、米国添付文書記載用量の 50～100mg/m<sup>2</sup>で投与されたのは 29 例中 17 例(58.6%)で、100mg/m<sup>2</sup>未満で投与されたのは 24 例(82.8%)であった。100mg/m<sup>2</sup>を超えていたのは年齢 6 か月未満で 24 例中 2 例(8.3%)、年齢 6 か月以上で 29 例中 5 例(17.2%)であったが、いずれにおいても推奨される最大用量 200mg/m<sup>2</sup>を超えた症例はなかった。

| 初期投与量                       | 症例数 (%)        |                |
|-----------------------------|----------------|----------------|
|                             | 6 ヶ月齢未満 (n=24) | 6 ヶ月齢以上 (n=29) |
| ～25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 2 (8.3%)       | 1 (3.4%)       |
| 25～50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 10 (41.7%)     | 6 (20.7%)      |
| 50～75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 6 (25.0%)      | 9 (31.0%)      |
| 75～100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 4 (16.7%)      | 8 (27.6%)      |
| 100～125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 2 (8.3%)       | 2 (6.9%)       |
| 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | 0 (0.0%)       | 3 (10.3%)      |

投与回数は 1 日 1 回投与が 53 例中 2 例、2 回投与が 34 例、3 回投与が 17 例であった。

| 投与回数  | 症例数 (%)    |
|-------|------------|
| 1 回/日 | 2 (3.8%)   |
| 2 回/日 | 34 (64.2%) |
| 3 回/日 | 17 (32.0%) |

### ③ 国内での使用実態に基づく有効性の情報について

小児上室性頻拍や心室性頻拍にフレカイニドを使用したという研究論文や症例報告論文、さらに

学会発表の抄録を見る限り、WPW症候群を含む上室性頻拍症、持続性心室頻拍に対し有効であることが示されている。

1. 住友直方、岩田富士彦、原 光彦、他、小児特発性心室頻拍に対するフレカイニドの有用性の検討、日本小児科学会雑誌 99:654-658, 1995 (Ⅱb)

小児特発性心室頻拍 12 例にフレカイニドを投与した。頻拍のレートは投与後 2 週間で毎分  $171 \pm 72$  から毎分  $61 \pm 82$  に有意に低下した ( $P < 0.005$ )。しかし、時間あたりの頻拍の発生数、心室性期外収縮の数には有意差を認めなかった。心室性期外収縮の数の増減と、心室頻拍のレートの変化、心室頻拍の数の増減とは相関が得られなかった。フレカイニドの血中濃度が  $200 \text{ ng/mL}$  以上では、全例に頻拍レートの低下が見られ、心室性頻拍に対する有効血中濃度は  $200 \text{ ng/mL}$  以上と思われた。投与後の心室頻拍のレートの変化を経時的にみると、投与後 1 週間では、コントロール時と有意差は認められなかったが、投与後 2 週間以後では、有意に低下していた。効果判定には、2 週間以上を要すると思われた。投薬を中止するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、PR, QRS, QT 時間に有意な変化は認められなかった。フレカイニドは特発性心室頻拍のレートコントロールには有用と思われる。

2. 住友直方、牛ノ濱大也、大塚正弘、他、心房頻拍に対する Flecainide の有用性に関する検討、呼吸と循環 44:977-980, 1996、(Ⅱb)

症候性の心房頻拍 6 例(男 2 例、女 4 例)、3 カ月～19 歳(平均年齢 13 歳)を対象とし、フレカイニドの経口投与を行った。投与前および投与後 2 週間以後に Holter 心電図を用い、有効性を検討した。頻拍の機序は自動能亢進 5 例、心房内回帰頻拍 1 例であった。自動能亢進による心房頻拍 5 例中、頻拍が完全に停止した症例が 2 例、頻拍の頻度および頻拍レートが下がった例が 2 例であった(有効率 80%)。これら 4 例のフレカイニド投与前後の平均心拍数は毎分  $106 \pm 42$  から毎分  $93 \pm 31$  へと低下し、1 日の最高心拍数も毎分  $205 \pm 47$  から毎分  $145 \pm 44$  へと低下したが、症例数が少なく統計学的には有意差は認められなかった。投与前の頻拍の出現様式、心房頻拍のレート、平均心拍数、心房頻拍の割合には停止症例、非停止症例間で一定の傾向は認められなかった。心房内回帰性頻拍ではフレカイニドは無効であった。投与を中止するような副作用は認められなかった。自動能を機序とする心房頻拍にフレカイニドは有効と思われた。

2006 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日までの調査で登録された 53 例のうち、有効性の判定が不能とされた 3 か月の発作性上室性頻拍の男子例を除いた 52 例を有効性の解析対象とした。有効率 (%) = 有効性「有」 / (有効性「有」 + 有効性「無」) の式で算出した有効率は 76.9% (40/52 例)であった。有効率は、診断名「心房粗動」(有効率: 25.0%)、体重「5kg 未満」(有効率: 38.5%) 及び体表面積「 $0.2 \text{ m}^2$  未満」(有効率: 45.5%)、年齢「6 か月未満」で体重あたり初期投与量「2～3mg/kg 未満」(有効率: 25.0%) 及び「3～4mg/kg 未満」(有効率: 42.9%) と体表面積あたり「 $25 \sim 50 \text{ mg/m}^2$  未満」(有効率: 37.5%) で低かった。

52 例の患者背景別の有効率一覧

| 因子 | カテゴリー       | 有効率 (%)         |
|----|-------------|-----------------|
| 性別 | 男           | 74.1% (20/27 例) |
|    | 女           | 80.0% (20/25 例) |
| 年齢 | ～28 日未満     | 54.5% (6/11 例)  |
|    | 28 日～6 カ月未満 | 66.7% (8/12 例)  |
|    | 6 カ月～1 歳未満  | 100.0% (2/2 例)  |
|    | 1～6 歳未満     | 86.7% (13/15 例) |
|    | 6～12 歳未満    | 100.0% (8/8 例)  |
|    | 12～15 歳     | 75.0% (3/4 例)   |

|            |                          |                  |
|------------|--------------------------|------------------|
| 体重         | ～5kg 未満                  | 38.5% (5/13 例)   |
|            | 5～10kg 未満                | 100.0% (10/10 例) |
|            | 10～15kg 未満               | 62.5% (5/8 例)    |
|            | 15～20kg 未満               | 100.0% (3/3 例)   |
|            | 20～30kg 未満               | 100.0% (5/5 例)   |
|            | 30～40kg 未満               | 100.0% (6/6 例)   |
|            | 40～50kg 未満               | 83.3% (5/6 例)    |
|            | 50kg 以上                  | 100.0% (1/1 例)   |
| 体表面積       | ～0.2m <sup>2</sup> 未満    | 45.5% (5/11 例)   |
|            | 0.2～0.4m <sup>2</sup> 未満 | 83.3% (10/12 例)  |
|            | 0.4～0.6m <sup>2</sup> 未満 | 62.5% (5/8 例)    |
|            | 0.6～0.8m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (4/4 例)   |
|            | 0.8～1.0m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (4/4 例)   |
|            | 1.0～1.2m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (5/5 例)   |
|            | 1.2～1.4m <sup>2</sup> 未満 | 87.5% (7/8 例)    |
|            | 1.4m <sup>2</sup> 以上     | -                |
| 診断名        | 発作性上室頻拍                  | 78.1% (25/32 例)  |
|            | 心房頻拍                     | 90.0% (9/10 例)   |
|            | 心房粗動                     | 25.0% (1/4 例)    |
|            | 心室頻拍                     | 100.0% (3/3 例)   |
|            | その他                      | 66.6% (2/3 例)    |
| 体重あたり初期投与量 | ～1mg/kg 未満               | 100.0% (3/3 例)   |
|            | 1～2mg/kg 未満              | 88.9% (8/9 例)    |
|            | 2～3mg/kg 未満              | 75.0% (12/16 例)  |
|            | 3～4mg/kg 未満              | 66.7% (8/12 例)   |
|            | 4～5mg/kg 未満              | 60.0% (3/5 例)    |
|            | 5～6mg/kg 未満              | 66.7% (2/3 例)    |
|            | 6mg/kg 以上                | 100.0% (4/4 例)   |

52 例の患者背景別の有効率一覧 (つづき)

| 因子                        | カテゴリー                   | 有効率 (%)         |
|---------------------------|-------------------------|-----------------|
| 体重あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月未満) | ～1mg/kg 未満              | 100.0% (1/1 例)  |
|                           | 1～2mg/kg 未満             | 80.0% (4/5 例)   |
|                           | 2～3mg/kg 未満             | 25.0% (1/4 例)   |
|                           | 3～4mg/kg 未満             | 42.9% (3/7 例)   |
|                           | 4～5mg/kg 未満             | 100.0% (1/1 例)  |
|                           | 5～6mg/kg 未満             | 66.7% (2/3 例)   |
|                           | 6mg/kg 以上               | 100.0% (2/2 例)  |
| 体重あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月以上) | ～1mg/kg 未満              | 100.0% (2/2 例)  |
|                           | 1～2mg/kg 未満             | 100.0% (4/4 例)  |
|                           | 2～3mg/kg 未満             | 91.7% (11/12 例) |
|                           | 3～4mg/kg 未満             | 100.0% (5/5 例)  |
|                           | 4～5mg/kg 未満             | 50.0% (2/4 例)   |
|                           | 5～6mg/kg 未満             | -               |
|                           | 6mg/kg 以上               | 100.0% (2/2 例)  |
| 体表面積あたり初期投与量              | ～25mg/m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (3/3 例)  |

|                             |                             |                 |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
|                             | 25~50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 66.7% (10/15 例) |
|                             | 50~75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 73.3% (11/15 例) |
|                             | 75~100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 75.0% (9/12 例)  |
|                             | 100~125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (4/4 例)  |
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | 100.0% (3/3 例)  |
| 体表面積あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月未満) | ~25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 100.0% (2/2 例)  |
|                             | 25~50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 37.5% (3/8 例)   |
|                             | 50~75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 57.1% (4/7 例)   |
|                             | 75~100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 75.0% (3/4 例)   |
|                             | 100~125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (2/2 例)  |
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | -               |
| 体表面積あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月以上) | ~25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 100.0% (1/1 例)  |
|                             | 25~50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 100.0% (6/6 例)  |
|                             | 50~75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 88.9% (8/9 例)   |
|                             | 75~100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 75.0% (6/8 例)   |
|                             | 100~125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 100.0% (2/2 例)  |
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | 100.0% (3/3 例)  |
| 投与回数                        | 1 回/日                       | 50.0% (1/2 例)   |
|                             | 2 回/日                       | 75.8% (25/33 例) |
|                             | 3 回/日                       | 82.4% (14/17 例) |

④ 国内での使用実態に基づく安全性の情報について

小児上室性頻拍や心室性頻拍にフレカイニドを使用したという研究論文や症例報告論文、さらに学会発表の抄録において、重篤な有害事象の報告はなされていないが、器質的な心疾患に伴う上室性頻拍や心室性頻拍に対しては注意を払う必要があるという記載がある。また、肥厚性幽門狭窄症に伴う哺乳不良時の低栄養状態でフレカイニドを使用した乳児において、wide QRS tachycardia を認めたという学会抄録がある(大塚ら、乳児異所性心房性頻拍症におけるフレカイニドの有用性と注意点、日本小児循環器学会雑誌 17:356, 2001)。

2006年12月1日から2008年11月30日までの調査で登録された53例のうち、発現した有害事象は6例7件、副作用は4例4件で、副作用発現症例率は7.5%(4/53例)であった。投与量が増加しても、副作用が明らかに増える傾向はなかった。投与回数について、1日2回より3回投与の方に多い傾向があった。

| 事象名     | 重篤性 | 程度  | 転帰 | 因果関係       |
|---------|-----|-----|----|------------|
| QT延長    | 非重篤 | 軽度  | 不変 | 多分関連あり     |
| PSVTの安定 | 非重篤 | 中等度 | 回復 | 関連あるかもしれない |
| 気持ちが悪い  | 非重篤 | 軽度  | 軽快 | 関連あるかもしれない |
| 肝機能障害   | 非重篤 | 軽度  | 回復 | 多分関連あり     |
| 肝機能障害   | 非重篤 | 軽度  | 軽快 | 関連なし       |
| 横隔膜神経麻痺 | 重篤  | 中等度 | 軽快 | 関連なし       |
| 無気肺     | 重篤  | 中等度 | 軽快 | 関連なし       |

横隔膜神経麻痺と無気肺は同一症例で発現したため、1例2件として取り扱った。

53例の患者背景別の副作用発現状況一覧

| 因子   | カテゴリー                 | 副作用発現率 (%)   |
|------|-----------------------|--------------|
| 性別   | 男                     | 7.1% (2/28例) |
|      | 女                     | 8.0% (2/25例) |
| 年齢   | ～28日未満                | 9.1% (1/11例) |
|      | 28日～6ヵ月未満             | 7.7% (1/13例) |
|      | 6ヵ月～1歳未満              | 0.0% (0/2例)  |
|      | 1～6歳未満                | 6.7% (1/15例) |
|      | 6～12歳未満               | 12.5% (1/8例) |
|      | 12～15歳                | 0.0% (0/4例)  |
| 体重   | ～5kg未満                | 7.7% (1/13例) |
|      | 5～10kg未満              | 0.0% (0/11例) |
|      | 10～15kg未満             | 25.0% (2/8例) |
|      | 15～20kg未満             | 0.0% (0/3例)  |
|      | 20～30kg未満             | 20.0% (1/5例) |
|      | 30～40kg未満             | 0.0% (0/6例)  |
|      | 40～50kg未満             | 0.0% (0/6例)  |
|      | 50kg以上                | 0.0% (0/1例)  |
| 体表面積 | ～0.2m <sup>2</sup> 未満 | 9.1% (1/11例) |

|            |                          |                |
|------------|--------------------------|----------------|
|            | 0.2~0.4m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/13 例)  |
|            | 0.4~0.6m <sup>2</sup> 未満 | 25.0% (2/8 例)  |
|            | 0.6~0.8m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/4 例)   |
|            | 0.8~1.0m <sup>2</sup> 未満 | 25.0% (1/4 例)  |
|            | 1.0~1.2m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/5 例)   |
|            | 1.2~1.4m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/8 例)   |
|            | 1.4m <sup>2</sup> 以上     | -              |
| 診断名        | 発作性上室頻拍                  | 6.1% (2/33 例)  |
|            | 心房頻拍                     | 10.0% (1/10 例) |
|            | 心房粗動                     | 0.0% (0/4 例)   |
|            | 心室頻拍                     | 0.0% (0/3 例)   |
|            | その他                      | 33.3% (1/3 例)  |
| 体重あたり初期投与量 | ~1mg/kg 未満               | 0.0% (0/3 例)   |
|            | 1~2mg/kg 未満              | 10.0% (1/10 例) |
|            | 2~3mg/kg 未満              | 12.5% (2/16 例) |
|            | 3~4mg/kg 未満              | 0.0% (0/12 例)  |
|            | 4~5mg/kg 未満              | 20.0% (1/5 例)  |
|            | 5~6mg/kg 未満              | 0.0% (0/3 例)   |
|            | 6mg/kg 以上                | 0.0% (0/4 例)   |

53 例の患者背景別の副作用発現状況一覧 (つづき)

| 因子                          | カテゴリー                       | 副作用発現率 (%)     |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 体重あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月未満)   | ~1mg/kg 未満                  | 0.0% (0/1 例)   |
|                             | 1~2mg/kg 未満                 | 16.7% (1/6 例)  |
|                             | 2~3mg/kg 未満                 | 25.0% (1/4 例)  |
|                             | 3~4mg/kg 未満                 | 0.0% (0/7 例)   |
|                             | 4~5mg/kg 未満                 | 0.0% (0/1 例)   |
|                             | 5~6mg/kg 未満                 | 0.0% (0/3 例)   |
|                             | 6mg/kg 以上                   | 0.0% (0/2 例)   |
| 体重あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月以上)   | ~1mg/kg 未満                  | 0.0% (0/2 例)   |
|                             | 1~2mg/kg 未満                 | 0.0% (0/4 例)   |
|                             | 2~3mg/kg 未満                 | 8.3% (1/12 例)  |
|                             | 3~4mg/kg 未満                 | 0.0% (0/5 例)   |
|                             | 4~5mg/kg 未満                 | 25.0% (1/4 例)  |
|                             | 5~6mg/kg 未満                 | -              |
|                             | 6mg/kg 以上                   | 0.0% (0/2 例)   |
| 体表面積あたり初期投与量                | ~25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 33.3% (1/3 例)  |
|                             | 25~50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 6.3% (1/16 例)  |
|                             | 50~75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 6.7% (1/15 例)  |
|                             | 75~100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 8.3% (1/12 例)  |
|                             | 100~125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/4 例)   |
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | 0.0% (0/3 例)   |
| 体表面積あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月未満) | ~25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 50.0 (1/2 例)   |
|                             | 25~50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 10.0% (1/10 例) |
|                             | 50~75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 0.0% (0/6 例)   |
|                             | 75~100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 0.0% (0/4 例)   |
|                             | 100~125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/2 例)   |

|                             |                             |                |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | -              |
| 体表面積あたり初期投与量<br>(年齢 6 ヶ月以上) | ～25mg/m <sup>2</sup> 未満     | 0.0% (0/1 例)   |
|                             | 25～50mg/m <sup>2</sup> 未満   | 0.0% (0/6 例)   |
|                             | 50～75mg/m <sup>2</sup> 未満   | 11.1% (1/9 例)  |
|                             | 75～100mg/m <sup>2</sup> 未満  | 12.5% (1/8 例)  |
|                             | 100～125mg/m <sup>2</sup> 未満 | 0.0% (0/2 例)   |
|                             | 125mg/m <sup>2</sup> 以上     | 0.0% (0/3 例)   |
| 投与回数                        | 1 回/日                       | 0.0% (0/2 例)   |
|                             | 2 回/日                       | 5.9% (2/34 例)  |
|                             | 3 回/日                       | 11.8% (2/17 例) |

#### ⑤ 対象疾患治療における位置づけについて

症例報告論文や学会発表の抄録を見る限りにおいて、小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—(長嶋正實、相羽純、牛ノ濱大也他、日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会)や不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透、他)で対象となる不整脈として記載されている発作性上室頻拍、非発作性上室性頻拍(心房頻拍)、特発性非持続性心室頻拍、特発性持続性心室頻拍にフレカイニドが使用されている。主として他の抗不整脈薬が無効な場合に使用されているが、第一選択薬として使用される場合や他の薬剤と併用して使用されるケースも報告されている。

2006年12月1日から2008年11月30日まで国内で実施した使用実態調査で登録された53例の診断名は、発作性上室性頻拍が33例、心房頻拍10例、心房粗動4例、心室頻拍3例、その他3例(接合部異所性頻拍2例、多源性心房頻拍1例)であった。

フレカイニドが単独で投与されていた症例は20例、他の薬剤1剤と併用されていたのは26例(うち3例は発作性上室頻拍に対しATP製剤の静注で停止後、また、他の3例はフレカイニドの注射剤使用後)、他の薬剤2剤と併用されていたのは7例であった。

#### 4. 有効性の総合評価

小児の上室性頻拍や心室性頻拍におけるフレカイニドの有効性を検証できるだけのプラセボ対照、あるいは実薬対照のランダム化比較試験は実施されていない。したがって、これらをレビューした論文や高いエビデンスとして評価できるメタ・アナリシスの論文もない。しかし、他の抗不整脈薬で効果がない上室性頻拍や心室性頻拍に対し、フレカイニドが有効であったという症例が国内・国外を問わず多く報告されている。また、標準的教科書であるNelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition、NADAS' Pediatric Cardiology 2<sup>nd</sup> edition、Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 6<sup>th</sup> edition、さらに国内の標準的教科書である臨床発達心臓病学においても上室性頻拍および心室頻拍に対して有効である旨記載されている。国内において実施した使用実態調査の結果から、フレカイニドの有効率は、全体で76.9%(4. ③国内での使用実態に基づく有効性の情報についての項参照)、予定効能・効果とする頻脈性不整脈については、発作性上室頻拍78.1%(25/32例)、心房頻拍90%(9/10例)、心室頻拍100%(3/3例)であった。これらの疾患においては臨床現場で、フレカイニドが一般的に使用され、致命的となる小児不整脈を治療するうえで有効な薬剤であると判断される。米国では小児に対する効能・効果が承認されており、国内でも今回の適応拡大に関する、有効性の十分な情報はあるものと判断された。

#### 5. 安全性の総合評価

小児におけるフレカイニドの安全性を解析できるだけの規模で実施された臨床試験はない。したがって、評価可能な資料は小児に投与された症例報告をベースとした解析(Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy,safety,and dosing. Am Heart J 124:1614-1621, 1992 等)にとどまるが、これらの論文から、器質的心疾患に伴う上室性頻拍や心房粗動、心室性頻拍への治療、あるいは哺乳が十分でない乳児への投与に際しては催不整脈作用や致死的な不整脈を引き起こす危険性があるので、投与開始時や増量時には入院の上モニター監視下に行うなど嚴重な注意を払う必要があるものと考えられる。2006年12月1日から2008年11月30日まで国内で実施した使用実態調査では、小児の本薬投与例が53例収集され、発現した有害事象は6例7件、副作用は4例4件、副作用発現症例率は7.5%(4/53例)で、投与量が増加しても、副作用が明らかに増える傾向はなかった。先天性心疾患やその外科治療後に本薬が投与された症例は3例あったが、右室性単心室、共通房室弁口、肺動脈閉鎖の8歳の1例で「気持ちが悪い」と副作用の報告があったのみであった。また、新生児や6か月未満の乳児で副作用が多いという傾向はなかった。以上のように、器質的心疾患のない小児や哺乳が順調な乳児においては成人と比較して特に問題となるような副作用の報告は無い。従って、疾患の重篤性も勘案し、小児の不整脈治療に熟練した医師が直接監督して使用することで、この薬剤により受ける益が危険性を上回ると考えられる。一方、基礎心疾患のある心房粗動および心室頻拍では、副作用発現リスクが高まると考えられ、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する旨注意喚起する必要があると考える。

## 6. 用法・用量の妥当性

2006年12月1日から2008年11月30日までの国内使用実態調査において、年齢6か月未満の症例で米国添付文書の記載用量である50mg/m<sup>2</sup>以下で投与されたのは24例中12例(50%)であった。100mg/m<sup>2</sup>を超えていたのは2例あったが、副作用は認められなかった。年齢6か月以上では、米国添付文書の記載用量の50~100mg/m<sup>2</sup>で投与されたのは29例中17例(58.6%)であった。125kg/m<sup>2</sup>以上を越えた症例は3例あったが、副作用は認められなかった。米国添付文書記載の最大推奨用量の200mg/m<sup>2</sup>を超えた症例はなかった。以上より、国内用法・用量を米国の用法・用量に準じたものとするに大きな問題はないと考えた。

なお、臨床現場では、投与量の算出がより簡便で、Nelsonの教科書や本邦の小児不整脈治療のガイドラインに記載されている体重あたりの投与量を使用される場合があると思われるが、体表面積から算出される用量(米国添付文書に記載された用量を基に本邦の標準体表面積から算出した投与量)と体重から算出される用量(小児不整脈治療のガイドラインに記載された用量1-4mg/kg/日をもとに本邦の標準体重から算出した投与量)の差について年齢ごとに比較した(下記の表)ところ、体重から算出される投与量はいずれの年齢でも最大推奨用量とした200mg/m<sup>2</sup>(表の( )内の数値)を超えることはなく、小児不整脈治療のガイドラインに記載されている体重あたりで算出した投与量(1-4mg/kg/日)を用いることには、特段の問題はないと判断される。

|            | 新生児  | 6か月  | 1歳   | 6歳   | 12歳  |
|------------|--|--|--|--|--|
| 標準体表面積     | 男 0.18m <sup>2</sup><br>女 0.17m <sup>2</sup> | 男 0.36m <sup>2</sup><br>女 0.35m <sup>2</sup> | 男 0.42m <sup>2</sup><br>女 0.41m <sup>2</sup> | 男 0.76m <sup>2</sup><br>女 0.73m <sup>2</sup> | 男 1.25m <sup>2</sup><br>女 1.28m <sup>2</sup> |
| 標準体重       | 男 3.2kg<br>女 3.1kg                           | 男 7.9kg<br>女 7.4kg                           | 男 9.5kg<br>女 9.0kg                           | 男 20.1kg<br>女 19.7kg                         | 男 40.8kg<br>女 41.4kg                         |
| 体表面積による投与量 | 男 9 (36)<br>女 8.5 (35)                       | 男 18 (72)<br>女 17.5(70)                      | 男 21-42(84)<br>女 20.5-41(82)                 | 男 38-76(152)<br>女 36.5-73(146)               | 男 62.5-125(250)                              |



|          |            |            |          |             |               |
|----------|------------|------------|----------|-------------|---------------|
|          |            |            |          |             | 女 64-128(256) |
| 体重による投与量 | 男 3.2-12.8 | 男 7.9-31.6 | 男 9.5-38 | 男 20.1-80.4 | 男 40.8-163.2  |
|          | 女 3.1-12.4 | 女 7.4-29.6 | 女 9-36   | 女 19.7-78.8 | 女 41.4-165.6  |

(投与量の単位は mg/日で、標準体表面積、標準体重から計算した。( )は最大推奨用量。)

その他

1) 使用実態調査の実施とその結果について

国内での用法・用量の確認と、その投与量での安全性を確認する目的で、2006年12月から日本小児循環器学会が中心となり全国の小児循環器疾患治療を行なっている施設を対象とした使用実態調査を実施したが、2007年2月に開催された小児薬物療法検討会議でその調査の結果を報告書に反映することが了承されたことを踏まえ、2008年11月に使用実態調査が終了した時点で得られた情報をこの報告書に追加記載し、詳細を資料として添付した。

2) 乳幼児への使用について

小児の上室性不整脈や心室性不整脈に対する用法・用量が添付文書に明記されている米国にも小児用製剤はないが、錠剤の内服が困難な6か月未満の乳児を含む乳幼児に対する用法・用量の記載がある。小児科の標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds, 2007)には、「使用にあたっての粉末化は可能である」と記載されており、錠剤の内服が困難な乳幼児や、錠剤では投与量の調節ができない幼小児に対しては粉末化することで適正な投与量を得ることの必要性が示唆されている。実際、1)の使用実態調査の結果では、53例中34例が粉末化により投与されていた。また、有効性・安全性の上で粉末化に伴う重大な問題はなかった。以上より、致死的な不整脈を有する乳幼児に対し錠剤を粉末化して使用することの妥当性はあると考えられる。なお、原末の安定性は比較的よいものの、錠剤の粉末化での均一性、安定性、吸収などの情報が十分にあるとは言えず、より適切な投与形態として、散剤等が開発されることが望まれる。